

HIPONATREMIA EN PACIENTES ADULTOS CON LESIÓN CEREBRAL AGUDAS

HYPONATREMIA IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE BRAIN INJURY

Raúl Emilio Real D¹, Alejandro Jesús Valenzuela F².

RESUMEN

Las afecciones agudas del sistema nervioso central como los accidentes cerebrovasculares (ACV) y traumatismos de cráneo producen alteraciones en la homeostasis del sodio por diversos mecanismos. La hiponatremia es un fenómeno frecuente en la práctica clínica, constituye un desafío debido a la diversa etiología, las complicaciones de su evolución natural llegan a ser muy severas y hasta fatales.

Objetivo: determinar la frecuencia y causas de hiponatremia en pacientes adultos con daño cerebral agudo internados en el Hospital Nacional. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal que incluyó 115 pacientes internados en el Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en 2015. Se consideró como hiponatremia en cerebro agudo a los portadores de accidente cerebral vascular (ACV) hemorrágico (intra parenquimatoso, subaracnoideo o cerebro meníngeo), ACV isquémico o traumatismo de cráneo corroborados por tomografía axial computada de cráneo o resonancia magnética de menos de 10 días de evolución y hayan presentado Na^+ sérico ≤ 135 mEq/L. **Resultados:** la prevalencia de hiponatremia fue 34%, con predominio del sexo masculino (54%). El diagnóstico más frecuente fue el ACV hemorrágico y la principal comorbilidad asociada fue la hipertensión arterial. Se diagnosticaron 15 pacientes con Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y 6 con depleción cerebral de sal que representan 38,4% y 15,4% respectivamente. **Conclusión:** se halló alta prevalencia de hiponatremia en pacientes con daño cerebral agudo. El Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y depleción cerebral de sal describen y explican con mayor frecuencia la presencia de hiponatremia asociada a natriuresis aumentada.

ABSTRACT

The acute affections of center sistem nervous as the stroke(ACV) and head trauma produce alterations in the Sodio Homeostasis For various mechanisms. The Hiponatremia is a frequently event in our enviroment, It is a Desafy because to diverse etiology, the complications of their natural evolution become severity and to fatalytis. **Objective:** To determine the frequency and causes of hyponatremia in adult patients with acute brain injury admitted to the National Hospital. **Materials and methods:** descriptive, cross-sectional prospective study that included 115 patients in the National Hospital (Itauguá, Paraguay) in 2015. It was considered as hyponatremia in acute brain carriers of hemorrhagic stroke (intracerebral, subarachnoid), ischemic stroke or head injury confirmed by computed tomography or magnetic resonance image in patients submitted less than 10 days and serum $\text{Na}^+ \leq 135$ mEq/L. **Results:** The prevalence of hyponatremia was 34%, with a predominance of males (54%). The most common diagnosis was hemorrhagic stroke and the most common comorbidity was arterial hypertension. There were diagnosed 15 patients with Syndrome of inappropriate ADH secretion and 6 with Cerebral salt wasting syndrome representing 38.4% and 15.4% respectively. **Conclusion:** we found high prevalence of hyponatremia in patients with acute brain damage. The Syndrome of inappropriate ADH secretion and Cerebral salt wasting syndrome are described as the 2 syndromes that more frequently explain the presence of hyponatremia associated with increased natriuresis.

INTRODUCCIÓN

El Na^+ y los aniones acompañantes (Cl^- y bicarbonato) determinan el 90% de la osmolaridad extracelular efectiva. El mayor determinante del nivel de Na^+ es el contenido de agua en el plasma, generado por un balance entre los ingresos por vía oral y los egresos por pérdidas insensibles y orina. La dilución urinaria está determinada por la hormona vasopresina o antidiurética (ADH)^{1,2,3}, la cual actúa sobre receptores de mem-

brana de los túbulos renales llamados acuaporinas⁴.

La hiponatremia se define por la presencia de Na^+ sérico menor a 135 mEq/L¹. Se dice que es severa si es <125 mEq/L⁵ aunque otros autores fijan la severidad en valores <115 mEq/L⁶. Este trastorno electrolítico se asocia a mayor estancia hospitalaria, más ingresos a terapia intensiva, mayores costos hospitalarios y mayor mortalidad⁷.

¹Especialista en Medicina Interna. Dpto. de Medicina Interna. Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay).

²Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa (Encarnación, Paraguay).

Correspondencia a:
Raúl Emilio Real D
raulemilioreal@gmail.com

Palabras clave: hiponatremia, accidente vascular cerebral, traumatismo de cráneo

Keywords: hyponatremia, stroke, head trauma

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:
15 de Mayo del 2016
Aceptado para publicación:
30 de Junio del 2016

Citar como:
Rev Cient Cienc Med
2016;19(1): 22-28

La hiponatremia suele deberse a un solo mecanismo, la cual es sinónimo de aumento relativo del agua en relación al Na total, en ocasiones es por pérdidas aumentadas de Na^{8,9}. Mediante el interrogatorio, el examen físico y pruebas laboratoriales simples puede determinarse la etiología. Hay 3 determinaciones laboratoriales simples imprescindibles: osmolaridad sérica, osmolaridad urinaria y medición del Na, Cl y K urinario^{1,2}.

El estudio de las hiponatremias puede basarse en 2 algoritmos tradicionales: la primera utiliza criterios clínicos y laboratoriales, la segunda utiliza un encare fisiopatológico que toma en cuenta la etiología y presupone el nivel de ADH circulante¹⁰. Los parámetros hemodinámicos y químicos de diagnóstico han demostrado baja sensibilidad y especificidad, siendo más práctico la historia clínica y el examen físico para determinar el estado de hidratación del paciente, seguido por la determinación de la osmolaridad plasmática el volumen extracelular^{1,8,9,10}.

El enfoque fisiopatológico es una nueva alternativa que toma en cuenta tres aspectos consecutivos^{1,5,9,10}:

1° rapidez de instalación de hiponatremia: aguda o crónica. La primera es la que se acompaña de síntomas relacionados a este disturbio electrolítico.

2° relacionar el cuadro clínico completo con el examen físico y los datos iniciales del laboratorio, incluyendo la osmolaridad urinaria, para determinar el nivel de ADH.

3° integrar los hallazgos anteriores con las patologías causantes de hiponatremia.

Pero la diferenciación entre cuadros agudos y crónicos de hiponatremia es el factor de mayor impacto en el tratamiento, pues permite evitar las complicaciones de este trastorno electrolítico: colapso vascular, mielinólisis pontina, edema cerebral¹⁰.

Utilizando a la osmolaridad de la saliva en ancianos deshidratados, un estudio encontró que a excepción de la presión arterial sistólica <100 mm Hg, la taquicardia, las mucosas secas, la sequedad axilar, la turgencia disminuida de la piel, los ojos hundidos y el relleno capilar mayor a 2 seg. tenían pobre sensibilidad (0-44%) para detectar diferentes formas de deshidratación¹¹. Los marcadores tradicionales de depleción de volumen no son muy útiles en algunas ocasiones y no existe un patrón de oro para esta situación, incluyendo a la medición de la presión venosa central¹².

Las afecciones agudas del sistema nervioso central como los accidentes cerebrovasculares (ACV) y traumatismos de cráneo producen alteraciones en la homeostasis del sodio por diversos mecanismos. Por un lado puede llevar a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) como depleción cerebral de sal (CSW)^{1,5}. La diferencia entre am-

bos es que el primer caso existe primariamente una liberación excesiva de ADH que lleva a hiponatremia dilucional. En el segundo caso, existe una pérdida excesiva de Na por orina, llevando a una hiponatremia con disminución del volumen líquido extracelular y generando secundariamente un aumento ligero de ADH^{1,2}. Una diferencia sustancial entre ambas es el estado de hidratación, expansión versus reducción, respectivamente. En ambas, la eliminación urinaria del Na está aumentada¹⁰. Pero no siempre esta distinción es fácil por los signos clínicos, por lo que se requiere determinar el balance del Na, la medición de ADH y péptido natriurético, y a veces, observar la respuesta terapéutica¹³.

En la patogenia del CSW se menciona a la liberación de péptidos natriuréticos (BNP y ANP) que suprimen a la aldosterona, con la subsecuente incapacidad en la reabsorción tubular de Na¹⁴. No existe una prueba de oro para diagnosticar CSW pero deben existir al menos 2 criterios: natriuresis aumentada y reducción del volumen circulante. Desafortunadamente no existe un punto de corte exacto para hablar de aumento de la natriuresis ni del estado de hidratación del paciente¹³.

La identificación de la causa de la hiponatremia en los pacientes con daño cerebral agudo es perentoria pues determinará el tratamiento hidrosalino adecuado¹⁴.

El enfoque diagnóstico de la hiponatremia consiste en determinar, en primer lugar, el estado de hidratación del paciente. La deshidratación severa o los edemas son fáciles de detectar por el médico⁵. Pero hay pacientes hiponatremicos en quienes la determinación del estado de hidratación es difícil. En ellos se sugiere la medición de la osmolaridad sérica y urinaria, además del Na urinario y la excreción fraccionada de Na. Estas dos últimas discriminan entre pérdidas renales y extrarrenales^{1,5,10}.

Según la literatura, la hiponatremia es un trastorno electrolítico común en los pacientes internados (15 a 30%) y puede acarrear morbilidad y mortalidad significativas^{8,9}. La hiponatremia es un fenómeno frecuente en la práctica clínica, constituye un desafío pues tiene diversos orígenes por lo que se requiere mucha intuición y conocimiento del internista, su tratamiento es muy variable según las diferentes etiologías y las complicaciones de su evolución natural son muy severas y hasta fatales^{1,9}.

El Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) es un nosocomio de 400 camas, centro de referencia de la red de Salud Pública del país para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas. Se desconoce la verdadera frecuencia de la hiponatremia aguda en este centro. Dado que la mayoría de las causas de hi-

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

AB= Ameloblastoma

OMS= Organización Mundial de la Salud

AS= Ameloblastoma sólido

AU= Ameloblastoma uniuquístico
AD= Ameloblastoma Desmoplásico

AP= Ameloblastoma Periférico

IREPO= Instituto de Referencia de Patología Oral

TOQQ= Tumor Odontogénico Queratoquístico

TOA= Tumor Odontogénico Adenomatoide

ponatremia son iatrogénicas y, por lo tanto, evitables, es de importancia reconocer la etiología de las hiponatremias en los pacientes de este hospital, aplicando los algoritmos de estudio propuestos por los autores^{1,2,4}.

El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia de hiponatremia en pacientes adultos con daño cerebral agudo, hallar las causas de hiponatremia hipertónica, isotónica e hipotónica de estos pacientes y describir las características demográficas y clínicas de estos pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. La población revisada fue de 200 personas pero la muestra estuvo finalmente constituida por 115 pacientes. Hubo 62 varones (54%) y 53 mujeres (46%), con edad media 59 ± 15 años (rango 18-94 años), portadores de lesión cerebral aguda, internados en el Servicio de Clínica Médica, Servicio de Terapia Intensiva de Adultos y Departamento de Urgencias del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) durante el 2015. El muestreo fue no probabilístico, de casos consecutivos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con ACV hemorrágico (intraparenquimatoso, subaracnoideo o cerebromeningeo), ACV isquémico o traumatismo de cráneo corroborados por tomografía axial computada de cráneo o resonancia magnética y cuadro neurológico de menos de 10 días de evolución. Fueron excluidos los conocidos portadores de hipotiroidismo o insuficiencia adrenal, pacientes en tratamiento con diuréticos o manitol en las últimas 48 hrs, portadores de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, pacientes en corticoterapia y con estados de inmunodeficiencia debido a que en estas situaciones existen otros mecanismos de hiponatremia que no están relacionados a lesión cerebral aguda.

Se midieron variables clínicas: diagnóstico neurológico (ACV hemorrágico intraparenquimatoso, subaracnoideo o cerebromeningeo, ACV isquémico, traumatismo de cráneo), comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, etilismo, obesidad y fibrilación auricular), estado de hidratación. Además, variables laboratoriales: electrolitos (Na, Cl y K) en sangre y orina, hemograma, glicemia, urea, creatinina, triglicéridos, proteína totales, ácido úrico en sangre y orina, osmolaridad sérica y urinaria, los cuales se realizaron exclusivamente en el Dpto. de Laboratorio del Hospital Nacional

El diagnóstico de SIADH es de exclusión y se estableció por: osmolaridad plasmática baja, osmolaridad urinaria $>100-300$ mOsm/kg, Na urinario >40

mEq/L, excreción fraccionada de Na $>0,5$, uremia y uricemia bajas, creatininemia normal, gasometría arterial normal, kalemia normal, funciones tiroidea y adrenal normales. La diuresis suele ser <500 mL/día^{1,5,15}.

El diagnóstico de CSW se estableció por la presencia de hiponatremia generada por pérdida renal elevada de Na y estado de deshidratación en paciente con lesión aguda encefálica^{1,8}.

La osmolaridad sérica efectiva se calculó con la siguiente fórmula: $2(\text{Na}+\text{K}) + \text{glicemia mg/dL}/18 + \text{uremia mg/dL}/6$ ó $\text{BUN mg/dL}/2,8$. El valor normal es 275 a 290 mOsm/kg^{4,6,9,16,17}.

La osmolaridad urinaria se valoró con la siguiente fórmula: $2(\text{Na}+\text{K}) + \text{urea u}/6$. El punto de corte fue 100 mOsm/L. Su determinación indica si la excreción renal de agua está normal o disminuida.

La osmolaridad urinaria fue calculada por la densidad urinaria: $(\text{densidad urinaria}-1000) \times 40$.

El punto de corte del Na urinario fue 40 mEq/L^{4,9}.

La excreción fraccionada de Na se midió por la siguiente fórmula: $(\text{Na} \times \text{Creatininas} / \text{Nas} \times \text{Creatinina}) \times 100$. Esta determinación mide la cantidad de Na filtrado que es excretado por la orina, aun en presencia de daño renal^{10,15}. Un valor >1 indica insuficiencia renal intrínseca y un valor <1 indica deshidratación o hipotensión arterial^{8,16,17}.

Para el reclutamiento, los casos eran detectados en las salas de internación mencionadas y se sometían al siguiente algoritmo cuando se detectaba hiponatremia^{4,6}: 1° cálculo de la osmolaridad plasmática, con el objeto de descartar pseudohiponatremia; 2° interrogatorio para buscar una causa probable de hiponatremia; 3° evaluación clínica del estado de hidratación; 4° estudios laboratoriales.

Se calculó de tamaño de muestra con el programa estadístico Epi Info 7°. Se esperó una prevalencia de 20% de hiponatremia⁸. El presente estudio tiene una precisión del 5% con un intervalo de confianza del 95%.

Aspectos éticos: se mantuvo el anonimato de los sujetos del estudio y se respetaron los Principios de la Bioética. No se sacó provecho de sujetos vulnerables. Los pacientes con patologías detectadas en el estudio fueron notificados al médico tratante de su condición para tomar medidas oportunas. Las determinaciones laboratoriales se realizaron sin coste para los pacientes en el Hospital Nacional. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No existen conflictos de interés comercial.

Desde el punto de vista inferencial, se empleó la Prueba de Kruskal-Wallis (k) para medir el grado de asociación y variabilidad de los diferentes AB en relación a las variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas y la Prueba de Odds ratios para

evaluar las correlaciones entre las variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas, con un Nivel de Significancia del 99% ($p < 0,01$) a través del Software estadístico SPSS® en español Versión N° 20 para sistema MAC OSX.

RESULTADOS

De 115 pacientes con edad media 59 ± 15 años (rango 18-94 años), el diagnóstico más frecuente fue el ACV hemorrágico (Ver Tabla 1).

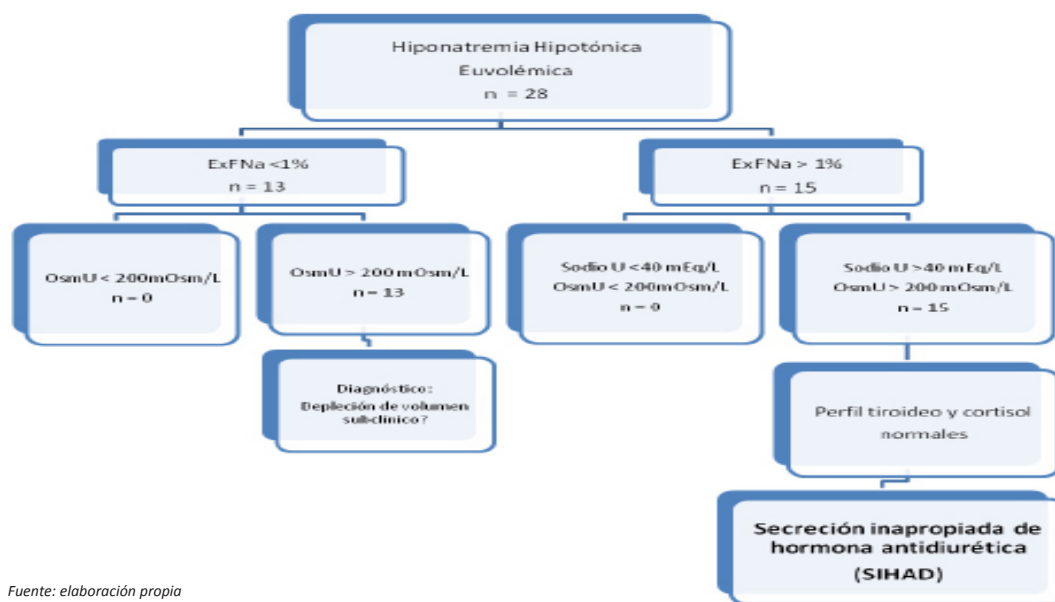
Las comorbilidades encontradas fueron: hipertensión arterial 80%, tabaquismo 14%, etilismo 10%, diabetes mellitus 7,8%, obesidad 4% y fibrilación auricular 4%. La hiponatremia se detectó en 39 sujetos, dando una prevalencia de 34%. El valor promedio del sodio sérico en los pacientes con hiponatremia fue 132 ± 2 mEq/L (rango 124-135) y se presentó en pro-

medio a los 5 ± 2 días del evento.

En estos pacientes con hiponatremia la trigliceridemia media fue 125 mg/dL y la proteinemia media 5,7g/dL, por lo que se excluyeron las pseudohiponatremias. Al calcularse la osmolaridad plasmática, todos se catalogaron como portadores de hiponatremia hipotónica (< 280 mOsm/L).

Posteriormente se evaluó el estado de hidratación, encontrándose 28 sujetos euvolémicos (71,8%) y 11 con deshidratación (28,2%). A todos se les midió el sodio urinario (Nau) y la excreción fraccionada de sodio (FENa), clasificándolos en aquellos con pérdida renal de sodio ($Nau > 40$ mEq/L, excreción fraccionada de Na $> 1\%$) y osmolaridad urinaria alta (> 200 mOsm/kg) y en los que no presentaron pérdida renal de sodio ($Nau < 40$ mEq/L y excreción fraccionada de Na $< 1\%$) y tenían osmolaridad urinaria alta (> 200 mOsm/L) (Ver Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Etiología de la hiponatremia en pacientes euvolémicos con daño cerebral agudo.



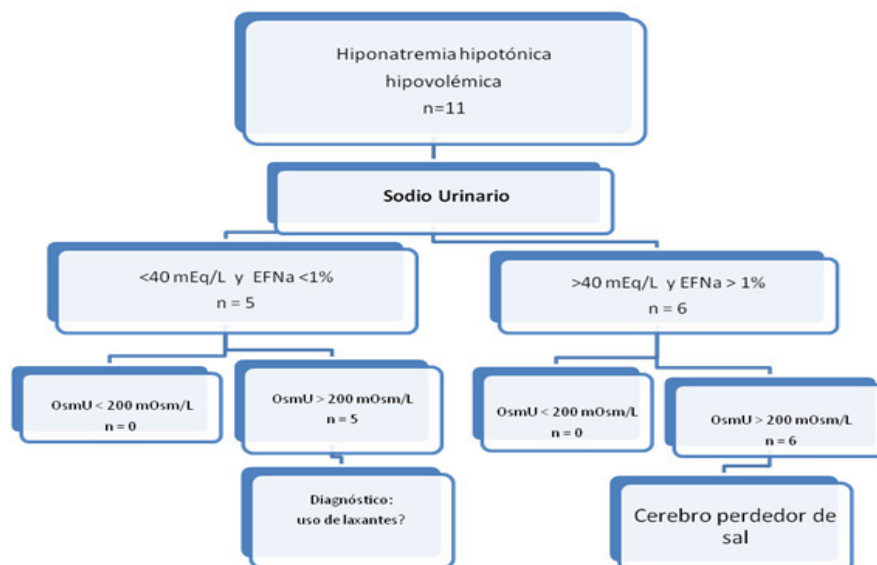
Fuente: elaboración propia

Tabla 1. Causas de daño cerebral agudo en pacientes con hiponatremia (n 115)

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
ACV* hemorrágico	45	39,13
Hemorragia subaracnoidea	43	37,39
ACV* isquémico	25	21,74
Traumatismo de cráneo	2	1,74

Fuente: elaboración propia

Gráfico 2. Etiología de hiponatremia en pacientes hipovolémicos con daño cerebral agudo.



Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

La hiponatremia es un problema común y relevante en la Medicina Interna y representa un reto diagnóstico^{1,5}. Es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente, con una prevalencia reportada entre 15 y 30% de los pacientes hospitalizados^{8,9,18,19}, aunque en este estudio fue algo superior (34%). Se trata de una condición asociada a alta morbilidad y mortalidad tanto en sí misma, como en relación a un manejo inapropiado^{7,20}.

Es importante considerar que la mayor parte de la evidencia en relación a la evaluación y manejo de la hiponatremia se basa en series clínicas no controladas, reportes de casos, estudios de tipo fisiopatológico y opiniones de expertos¹⁸. Mediante el interrogatorio, el examen físico y pruebas laboratoriales simples como la osmolaridad sérica y urinaria así como la medición del Na, Cl y K sérico y urinario se puede determinar la etiología^{1,2}.

El diagnóstico más frecuente de esta muestra fue el ACV hemorrágico, que coincide con los datos estadísticos del Hospital Nacional. Las comorbilidades detectadas son factores de riesgo cardiovascular habitualmente asociados a los ACV tradicionalmente asociados al género masculino y que explicarían la mayor afectación en dicho sexo.

No se detectó ningún caso de pseudohiponatremia posiblemente por los criterios de inclusión utilizados

y la rareza de su etiología^{1,2}. La mayoría de los casos de hiponatremia fueron sujetos con euvolemia (71, 8%), que coincide con la literatura^{18,21}. Son éstas las que generan mayor dificultad en su evaluación diagnóstica. Estas hiponatremias tienen generalmente como sustrato fisiopatológico la incapacidad de excretar agua libre y rara vez se relacionan a pérdida de sodio o a ganancia rápida de agua como se ve, por ejemplo, CWS o en la polidipsia primaria²¹.

Valores superiores a 100 mOsm/L indican buena capacidad del riñón de retener Na y eliminar el exceso relativo de agua, generando una orina diluida, como ocurre en una deshidratación^{4,9}. Secundariamente, este valor alto indica una completa y apropiada inhibición de la ADH. La osmolaridad urinaria es <100 mOsm/L en la polidipsia psicógena y potomanía, cuadros en los que el riñón es incapaz de eliminar tanta agua libre ingerida⁴.

La hiponatremia en el daño cerebral agudo es comúnmente del tipo hiposmolar sea debido a SIADH o CSW^{4,5,7,13}. Ambas han sido descritas como los dos síndromes que con mayor frecuencia explican la presencia de hiponatremia asociada a natriuresis aumentada en el paciente con daño cerebral agudo y, según lo constatado en nuestro trabajo, representan 38, 4% y 15, 4%, coincidente con la literatura^{22,23}. Los 13 casos de hiponatremia hipotónica euvolémica (gráfico 1) con FENa <1% y osmolaridad urinaria elevada se interpretaron como sujetos con depleción de volumen subclínico pues es sabido que los signos clínicos

de deshidratación tienen baja sensibilidad y especificidad^{11, 12}. Los cinco casos de hiponatremia hipotónica hipovolémica (Ver Gráfico 2) con Na urinario bajo y osmolaridad urinaria elevada se explican por el uso de laxantes ya que todos los pacientes con daño cerebral agudo reciben lactulosa dentro del protocolo de tratamiento del Servicio.

Aún queda bastante por entender de la compleja fisiopatología del sodio en cada una de las distintas enfermedades neurológicas que causan hiponatremia y más aún de cómo deben ser manejadas en un paciente determinado²⁴. Se espera que éstas y muchas otras dudas puedan quedar resueltas en un futuro cercano para beneficio de nuestros pacientes. Mientras tanto, el médico internista debe evaluar concienzudamente todo caso de hiponatremia en un paciente con daño cerebral agudo y evitar el tratamiento sintomático²⁵. Los algoritmos de diagnósticos son precisos y deben aplicarse sistemáticamente.

Lastimosamente en esta investigación no se registraron los síntomas relacionados a la hiponatremia ni se evaluó el tratamiento administrado en cada caso, temas importantes a investigarse en próximos estu-

dios y de diseño prospectivo de modo a correlacionar el laboratorio con la clínica ya que la presencia o ausencia de síntomas debe también guiar el tratamiento²⁵.

Concluyendo, la prevalencia de hiponatremia en pacientes con daño cerebral agudo en pacientes internados en el Hospital Nacional es 34%. La edad media es 59 ± 15 años (rango 18-94 años), con predominio del sexo masculino. Las comorbilidades son hipertensión arterial 80%, tabaquismo 14%, etilismo 10%, diabetes mellitus 7, 8%, obesidad 4%, y fibrilación auricular 4%. El diagnóstico más frecuente fue el ACV hemorrágico (39%).

La aparición de la hiponatremia es a los 5 ± 2 días del evento cerebral. La hiponatremia hipotónica euvolémica se presenta con mayor frecuencia (71, 8%), dentro de los cuales la SIADH (38, 4%) y el CSW (15, 4%) son los dos síndromes que con mayor frecuencia explican la presencia de hiponatremia asociada a natriuresis aumentada en el paciente daño cerebral agudo.

REFERENCIAS

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. **CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPONATRAEMIA.** *Eur J Endocrinol* 2014;170(3):G1-47. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.eje-online.org/content/170/3/G1.full.pdf+html>
2. Sterns RH. **DISORDERS OF PLASMA SODIUM--CAUSES, CONSEQUENCES, AND CORRECTION.** *N Engl J Med* 2015;372(1):55-65. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1404489>
3. Cohen DM, Ellison DH. **EVALUATING HYPONATREMIA.** *JAMA* 2015;313(12):1260-1. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2208783>
4. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. **DISORDERS OF SODIUM BALANCE.** *BMJ* 2006;332(7543):702-5. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/332/7543/702.long>
5. Yeates KE, Singer M, Morton AR. **SALT AND WATER: A SIMPLE APPROACH TO HYPONATREMIA.** *CMAJ* 2004;170(3):365-9. Lee JJ, Kilonzo K, Nistico A, Yeates K. **MANAGEMENT OF HYPONATREMIA.** *CMAJ.* 2014 May 13;186(8):E281-6. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016091/pdf/186e281.pdf>
6. Rocha PN. **HYPONATREMIA: BASIC CONCEPTS AND PRACTICAL APPROACH.** *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):248-60. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n2/en_a11v33n2.pdf
7. Holland L, Christiansen CF, Heide U, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JO, et al. **HYPONATREMIA AND MORTALITY RISK: A DANISH COHORT STUDY OF 279508 ACUTELY HOSPITALIZED PATIENTS.** *Eur J Endocrinol.* 2015;173(1):71-81. Acceso: 03 enero 2016. Disponible en: <http://www.eje-online.org/content/173/1/71.long>
8. Schrier RW, Bansal S. **DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPONATREMIA IN ACUTE ILLNESS.** *Curr Opin Crit Care* 2008; 14(6):627-34. Acceso: 04 enero 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716705/>
9. Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. **EVALUATION OF HYPONATREMIA: A LITTLE PHYSIOLOGY GOES A LONG WAY.** *Cleve Clin J Med* 2004;71(8):639-50. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. **MANAGEMENT OF HYPONATREMIA: PROVIDING TREATMENT AND AVOIDING HARM.** *Cleve Clin J Med.* 2010 Oct;77(10):715-26. Acceso: 02 mayo 2016. Disponible en: <http://www.ccm.org/past-issues/past-issue-single-view/evaluation-of-hyponatremia-a-little-physiology-goes-a-long-way>
10. Hoorn EJ, Zietse R. **HYPONATREMIA REVISITED: TRANSLATING PHYSIOLOGY TO PRACTICE.** *Nephron Physiol* 2008;108(3):p46-59. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/119709>
11. McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. **THE RATIONAL CLINICAL EXAMINATION. IS THIS PATIENT HYPOVOLEMIC.** *JAMA* 1999; 281(11): 1022-9. Fortes MB, Owen JA, Raymond-Barker P, Bishop C, Elghenzai S, Oliver SJ, Walsh NP. **IS THIS ELDERLY PATIENT DEHYDRATED? DIAGNOSTIC ACCURACY OF HYDRATION ASSESSMENT USING PHYSICAL SIGNS, URINE, AND SALIVA MARKERS.** *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Mar;16(3):221-8. Acceso: 02 mayo 2016. Disponible en: [http://www.jamda.com/article/S1525-8610\(14\)00614-8/pdf](http://www.jamda.com/article/S1525-8610(14)00614-8/pdf)
12. Sterns RH, Silver SM. **CEREBRAL SALT WASTING VERSUS SIADH: WHAT DIFFERENCE?.** *J Am Soc Nephrol* 2008 ;19(2):194-6. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/19/2/194.long>
13. Tellería-Díaz A. **HYPONATREMIA EN HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.** *Rev Neurol* 2002;35(8):800. Marupudi NI, Mittal S. **Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.** *J Clin Med.* 2015;4(4):756-67. Acceso: 02 mayo 2016. Disponible en: <http://www.revneuro.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2002408>

14. Schrier RW. **DIAGNOSTIC VALUE OF URINARY SODIUM, CHLORIDE, UREA, AND FLOW.** *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1610-3. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/22/9/1610.long>
15. Bianchetti MG, Simonetti GD, Bettinelli A. **BODY FLUIDS AND SALT METABOLISM - PART I.** *Ital J Pediatr* 2009;35(1):36. Acceso: 08 enero 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2784783/>
16. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. **THE HYPONATREMIC PATIENT: A SYSTEMATIC APPROACH TO LABORATORY DIAGNOSIS.** *CMAJ* 2002;166(8):1056-62.
- Decaux G, Musch W. **CLINICAL LABORATORY EVALUATION OF THE SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIDIURETIC HORMONE.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1175-84. Acceso: 02 mayo 2016. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/content/3/4/1175.full.pdf+html>
17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. **DIAGNOSIS, EVALUATION, AND TREATMENT OF HYPONATREMIA: EXPERT PANEL RECOMMENDATIONS.** *Am J Med* 2013;126(10 Suppl 1):S1-42. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(13\)00605-0/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(13)00605-0/abstract)
18. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. **EPIDEMIOLOGY OF HYPONATREMIA.** *SEMIN NEPHROL* 2009;29(3):227-38. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: [http://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295\(09\)00020-5/abstract](http://www.seminarsinnephrology.org/article/S0270-9295(09)00020-5/abstract)
19. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. **INCIDENCE AND PATHOPHYSIOLOGY OF SEVERE HYPONATRAEMIA IN NEUROSURGICAL PATIENTS.** *Postgrad Med J* 2009;85(1002):171-5. Acceso: 08 enero 2016. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/85/1002/171.long>
20. Verbalis JG. **HYPONATREMIA WITH INTRACRANIAL DISEASE: NOT OFTEN CEREBRAL SALT WASTING.** *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):59-62. Acceso: 10 enero 2016. Disponible en: http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2013-4289?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
21. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. **PREVALENCE AND CLINICAL DEMOGRAPHICS OF CEREBRAL SALT WASTING IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.** *Pituitary* 2009;12(4):347-51. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11102-009-0188-9>
22. Nakagawa I, Hironaka Y, Nishimura F, Takeshima Y, Matsuda R, Yamada S, et al. **EARLY INHIBITION OF NATRIURESIS SUPPRESSES SYMPTOMATIC CEREBRAL VASOSPASM IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE.** *Cerebrovasc Dis* 2013;35(2):131-7. Acceso: 02 enero 2016. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/346586>
23. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. **HYPOTHALAMOPITUITARY DYSFUNCTION FOLLOWING INTRAUTERINE BRAIN INJURY AND ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE: A SYSTEMATIC REVIEW.** *JAMA* 2007;298(12):1429-38. Acceso: 06 enero 2016. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208915>
24. Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, Raj DS, Murata GH, Shapiro JL. **PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF SEVERE HYPONATREMIA.** *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e005199. Acceso: 05 enero 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603260/>
25. Assadi F. **HYPONATREMIA: A PROBLEM-SOLVING APPROACH TO CLINICAL CASES.** *J Nephrol* 2012;25(4):473-80. Acceso: 04 enero 2016. Disponible en: http://www.sin-italy.org/web/eventi/SIN/archivio/jn/2012/jnephol_2012_4/JN_2012_4_473-480_ASSADI.pdf